

S humanim papilomavirusom povezan ploščatocelični karcinom orofarinksa je bolj radiosenzitiven kljub zavrti aktivaciji molekularnih poti zaznavanja citosolne DNK in prirojenega imunskega odgovora

Levpušček K, Jesenko T, Komel T, Kranjc Brezar S, Serša G, Čemažar M, Strojani P

Izhodišča. Ploščatocelični karcinom žrela predstavlja pomemben zdravstveni problem, humani papilomavirus tipa 16 (HPV16) pa ima ključno vlogo pri nastanku ploščatoceličnega karcinoma orofarinksa. Če je povezan s HPV16, je bolj radiosenzitiven v primerjavi s tistim, kjer povezave nismo odkrili. Mehanizmi, ki to omogočajo, še niso razjasnjeni. Znano je, da onkoproteina E6 in E7 HPV16 vplivata na signalne poti zaznavanja citosolne DNK in s tem na prirojen imunski odziv. Namen raziskave je bil preučiti, kako obsevanje vpliva na aktivacijo citosolnih poti zaznavanja DNK in prirojenega imunskega odziva ter ali to prispeva k povečani radiosenzitivnosti ploščatoceličnega karcinoma orofarinksa, ki je povezan s HPV16.

Materiali in metode. V raziskavi smo uporabili modele s HPV16 povezanimi in nepovezanimi ploščatoceličnimi karcinomi žrela. Določili smo izražanje posameznih senzorjev DNK in citokinov ter ovrednotili učinek obsevanja na prisotnost dvoverižne DNK v citosolu, aktivacijo citosolnih senzorjev DNK, izražanje citokinov in infiltracijo imunskih celic tako *in vitro* kot *in vivo*. Analize smo izvedli z metodo kvantitativne polimerazne reakcije v realnem času (*angl. real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR*) in z imunofluorescentnim barvanjem.

Rezultati. S HPV16 povezani ploščatocelični karcinom orofarinksa se od preostalih ploščatoceličnih karcinomov žrela razlikuje v izražanju senzorjev DNK in citokinov, kar je posledica zaviranja poti genskega stimulatorja interferona (*angl. stimulator of interferon genes, STING*). V drugih modelih smo po obsevanju zaznali aktivacijo senzorjev DNK, ki je bila časovno in dozno odvisna. Medtem ko je bila z obsevanjem povezana aktivacija senzorjev DNK v vseh modelih odvisna od doze in časa, smo pri s HPV16 povezanim ploščatoceličnim karcinomom orofarinksa opazili selektivno aktivacijo ciklične GMP-AMP sintaze (*angl. cyclic GMP-AMP synthase, cGAS*) in STING-a brez pomembnega povečanja izražanja citokinov ali aktivacije imunskega sistema. Nasprotno pa smo pri tako s HPV16 povezani kot nepovezani modeli ploščatoceličnega karcinoma žrela opazili aktivacijo senzorjev DNK, povečano izražanje citokinov in večjo infiltracijo imunskih celic po obsevanju.

Zaključki. Ključna ugotovitev raziskave je bila, da na povečano radiosenzitivnost s HPV16 povezanega ploščatoceličnega karcinoma orofarinksa ne vpliva aktivacija molekularnih poti zaznavanja citosolne DNK in prirojenega imunskega odziva. Med modeli ploščatoceličnega karcinoma žrela so bile razlike v izražanju senzorjev DNK in citokinov glede na dozo in frakcioniranje obsevanja.